

Uus teadusdoktor Katri-Liis Eskla

ISHEEMIA REPERFUSIOONI KAHJUSTUSE TERAPEUTILISED MEHHAANISMID

27. septembril 2019 kaitses Katri-Liis Eskla neuroteaduste filosoofiadoktori väitekirja „Ischemia reperfusiooni kahjustuse terapeutilised mehhanismid“ (*Therapeutic strategies for ischemia reperfusion injury*). Väitekirja juhendajad olid Hendrik Luuk Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna bio- ja siirdemeditsiini instituudi füsioloogia osakonnast, Christian Ansgar Hundahl Novo Nordiskist Taanis ning professor Eero Vasar Tartu Ülikooli meditsiiniteaduste valdkonna bio- ja siirdemeditsiini instituudi füsioloogia osakonnast. Oponeeris Daniel A. Tennant Ühendkuningriigi Birminghami Ülikooli metaboolse biokeemia osakonnast.

Hüpoksilis-isheemiline kahjustus avaldub, kui peaju või südame veretarustus on häiritud, mistõttu tekib hapniku- ja toitainevaegus. Ilma selleta surevad rakud kiiresti. Töö aitabki paremini mõista, millised tegurid võiksid kaitsta kude hapnikupuuduse eest, mis kaasneb erinevate südame-veresoonkonnahaigustega. Tegu on molekulaarsel tasemel alusuuringutega nii rakkudel kui ka katsehiirtel, mille käigus uuriti isheemia reperfusiooni kahjustuse kolme potentsiaalset ravivõimalust: hüpotermia tekitamist, vesiniksulfiidi kasutamist ja lümfangiogeneesi pärssimist. Uued ravimeetodid aitavad laiendada arusaamist hüpoksilis-isheemilisest kahjustusest

ja parandada patsientide taastumisvõimalusi.

Kliinilises praktikas on kehatemperatuuri langetamine kasutusel eelkõige sekundaarse ajukahjustuse vähendamiseks, samas näitavad mõningad uuringud, et hüpotermia on võimeline vähendada ka südamelihase kahjustust. Seni on hüpotermiat vaadeldud kui tegurit, mis vähendab metabolismi ja hapniku tarbimist. Meie tulemused näitavad, et lisaks sellele võimaldab hüpotermia suurendada vastupanu hapnikupuudusest tulenevale stressile Nrf2 (*nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) ja HIF1 (*hypoxia-inducible factor-1*) signaaliradade kaudu.

Vesiniksulfiidi peeti pikka aega mürgiseks gaasiks, kuid sellel põhinevad ravimeetodid võivad saada oluliseks mitmete südame-veresoonkonnahaiguste puhul. Südamekahjustus vähendab rakus mitokondrite hulka, mitokondrid aga varustavad rakku eluks vajaliku energiaga. Töö tulemused näitavad, et vesiniksulfiid reguleerib rakus mitokondrite hulka AMPK-PGC1 α (*AMP-activated protein kinase/Peroxisome proliferator-activated receptor gamma coactivator 1-alpha*) signaaliraja kaudu. Südamekahjustuse puhul aitab eksogeenne vesiniksulfiid (SG-1002) taastada vesiniksulfiidi sisalduse. Selle tulemusena suureneb südame mitokondrite hulk ja paraneb südame funktsioon.



Lümfangiogeneesile ehk lümfisoonte tekkele on isheemia reperfusiooni kahjustuse ravis oluliselt vähem tähelepanu pööratud kui angiogeneesile ehk veresoonte tekkele, kuid isheemia reperfusiooni kahjustuse tulemusena muutub südame lümfisüsteem. Uuringu tulemused näitasid, et endogeense lümfangiogeneesi inhibeerimine südamekahjustuse korral tekitab põletikuvastust ja südame talitlushäiret ning iseloomulikku lümfisoonte tiheduse suurenemist ei toimu. Selle leevendamiseks manustati hiirtele lokaalselt VEGF-C-d (*vascular endothelial growth factor C*), mis vähendas põletikku ja parandas südame talitlushäiret. Seega on lümfangiogenees üks oluline uus terapeutiline lähenemine isheemia reperfusiooni kahjustuse ravis.